



**PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI
PROFILAKSIS TROMBOSIS VENA DALAM (TVD)
TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN SAKIT
KRITIS DI *ICU* RSUP DR KARIADI**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat
sarjana strata-1 kedokteran umum**

**KWA ANGELA RICKE SEPTIAWATY
G2A009110**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2013**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI
PROFILAKSIS TROMBOSIS VENA DALAM (TVD) TERHADAP JUMLAH
TROMBOSIT PADA PASIEN SAKIT KRITIS DI ICU RSUP DR KARIADI**

Disusun oleh

**KWA ANGELA RICKE SEPTIAWATY
G2A009110**

Telah disetujui

Semarang, 29 Juli 2013

Pembimbing



**dr. Johan Arifin, Sp.An, KAP, KIC
NIP. 196506061999031001**

Penguji



**dr. Danu Soesilowati, Sp.An, KIC
NIP.196911132000032005**

Ketua Penguji



**dr. Taufik Eko Nugroho, SpAn
NIP. 198306092010121008**

PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI PROFILAKSIS TROMBOSIS VENA DALAM (TVD) TERHADAP JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN SAKIT KRITIS DI *ICU* RSUP DR KARIADI

Kwa Angela Ricke¹, Johan Arifin²

ABSTRAK

Latar Belakang Pasien yang dirawat di *ICU* memiliki kemungkinan meninggal sebesar 20%. Imobilisasi dan *inactivity* pada pasien sakit kritis, disfungsi endotel vaskuler, hiperkoagulabilitas, dan pengaruh penyakit yang mendasarinya berperan dalam pembentukan penggumpalan darah (*clot*). Gumpalan darah yang terbentuk dapat menyebabkan trombosis yang seringkali terjadi di vena dalam. Kondisi ini membutuhkan suatu penatalaksanaan agresif karena trombus yang terbentuk dapat lepas ke jantung dan paru-paru yang akhirnya mengakibatkan kematian. Heparin yang digunakan sebagai terapi maupun sebagai profilaksis primer TVD pada pasien sakit kritis tetap perlu dikontrol agar tidak terjadi perdarahan. Salah satu cara mengontrol pemberian heparin dengan memperhatikan jumlah trombosit.

Tujuan Membuktikan pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis trombosis vena dalam (TVD) terhadap jumlah trombosit pada pasien sakit kritis di *ICU* RSUP dr. Kariadi Semarang.

Metode Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross sectional. Sampel penelitian diambil dari 15 catatan medis pasien RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemilihan sampel dengan mengumpulkan catatan medik dari pasien sakit kritis yang masuk *ICU* RSUP dr. Kariadi Semarang selama periode Januari 2012 sampai dengan Juni 2012 yang mendapat heparin intravena sebagai profilaksis TVD. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan data dasar dan diuji statistik. Data diolah dan dianalisis dengan menggunakan program *software* komputer. Uji statistik menggunakan *Wilcoxon Sign Rank Test* dan derajat kemaknaan $p = 0,1$. Hasil analisis data akan disajikan dalam bentuk tabel.

Hasil Terdapat penurunan nilai trombosit pada hari kedua ($24600,0 \pm 46560,07$; $p=0,132$) maupun hari ketiga ($30186,7 \pm 53488,88$; $p=0,047$) pemberian heparin intravena sebagai profilaksis. Penurunan nilai trombosit pada hari kedua dengan nilai $p > 0,1$ tidak bermakna secara statistik, sedangkan penurunan trombosit pada hari ketiga dengan $p < 0,1$ bermakna secara statistik.

Kesimpulan Terdapat penurunan bermakna jumlah trombosit pada pasien sakit kritis di *ICU* RSUP dr. Kariadi setelah pemberian heparin intravena sebagai profilaksis trombosis vena dalam.

Kata Kunci heparin, TVD, trombosit, heparin intravena

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

² Staf pengajar Bagian Ilmu Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

EFFECT OF INTRAVENOUS HEPARIN AS PROPHYLAXIS OF DEEP VEIN TROMBOSIS ON PLATELET COUNT OF CRITICALLY ILL PATIENTS IN RSUP DR KARIADI ICU

ABSTRACT

Background Patients who were admitted to ICU have chance to die by 20%. Immobilization and inactivity in critically ill patients, vascular endothelial dysfunction, hypercoagulability, and the influence of the underlying disease plays a role in the formation of blood clot. A blood clot can cause thrombosis that often occurs in the deep veins. This condition requires an aggressive treatment because of thrombus can escape to heart and lungs which ultimately lead to death. Heparin is used as therapy or as primary prophylaxis of DVT in critically ill patients still need to be controlled in order to avoid bleeding. One way to control the administration of heparin to avoid bleeding is to count the number of platelets.

Aim To prove the effect of intravenous heparin as a prophylaxis of deep venous thrombosis on the platelet count in critically ill patients in the ICU department of dr. Kariadi Semarang.

Methodology This study is an observational study with cross sectional analytic. Samples were taken from 15 patients' medical records at dr. Kariadi Semarang who meet inclusion and exclusion criteria. The selection of samples by collecting medical records of critically ill patients who entered the ICU department of dr. Kariadi Semarang during the period January 2012 to June 2012 who received intravenous heparin as DVT prophylaxis. Then, the results of the examination were compared with the basic data and were statistically tested. The data were processed and analyze based on computer software program. The statistic test made used of Wilcoxon Sign Rank Test and p degree of significance = 0.1. Finally, the results of the data analysis were presented in the form of tables.

Results There is a decline in the platelet count on the second day ($\pm 24600.046560.07$, $p = 0.132$) and third day ($\pm 30186.753488.88$, $p = 0.047$) of administration intravenous heparin as a prophylaxis. The decline in the platelets count on the second day with p degree of significance > 0.1 was not statistically significant, while the decrease in platelets on day three with p degree of significance < 0.1 were statistically significant.

Conclusion There is a significant decrease in platelet count in critically ill patients in the ICU department of dr. Kariadi after administration of intravenous heparin as primary prophylaxis of DVT.

Key Words heparin, DVT, platelets, intravenous heparin

PENDAHULUAN

Pasien sakit kritis adalah pasien dengan kondisi mengancam nyawa yang membutuhkan penanganan khusus di ruang rawat intensif (*ICU*). Pasien yang dirawat di *ICU* memiliki kemungkinan meninggal sebesar 20%.¹ Imobilisasi dan *inactivity* pada pasien sakit kritis, disfungsi endotel vaskuler, hiperkoagulabilitas, dan pengaruh penyakit yang mendasarinya berperan dalam pembentukan penggumpalan darah (*clot*) dengan merusak keseimbangan sistem koagulasi dan fibrinolisis. Gumpalan darah yang terbentuk dapat menyebabkan trombosis yang seringkali terjadi di vena dalam.^{2,3,4} Di Amerika Serikat, trombosis merupakan penyebab utama kematian dengan angka kematian sekitar 2 juta penduduk setiap tahun akibat trombosis arteri, vena atau komplikasinya. Angka kejadian trombosis vena dalam yang baru berkisar 50 per 100.000 penduduk, sedangkan pada usia lebih dari 70 tahun diperkirakan 200 per 100.000 penduduk.⁵

Kondisi ini membutuhkan suatu penatalaksanaan agresif karena trombus yang terbentuk dapat lepas ke jantung dan paru-paru yang akhirnya mengakibatkan kematian. Heparin telah digunakan sebagai terapi maupun sebagai profilaksis primer trombosis vena dalam pada kondisi biasa maupun pada pasien sakit kritis seperti yang telah direkomendasikan oleh *American College of Chest Physicians*^{6,7,8,9,10}, walaupun keamanan heparin intravena khusus pada pasien sakit kritis yang memiliki risiko tinggi perdarahan masih merupakan subyek perdebatan¹⁰.

Heparin yang digunakan sebagai terapi maupun sebagai profilaksis primer DVT pada pasien sakit kritis tetap perlu dikontrol karena dapat menyebabkan perdarahan akibat efek penghambatan koagulasi darah, terganggunya fungsi trombosit, dan peningkatan permeabilitas kapiler. Salah satu cara mengontrol pemberian heparin dengan memperhatikan jumlah trombosit. Sekitar 5% pasien yang mendapat heparin memperlihatkan sindrom trombositopenia yang diinduksi heparin (HIT), yang menyebabkan heparin menjadi penyebab tersering trombositopenia akibat obat.¹⁴ Karena masih banyaknya perdebatan terhadap penggunaan heparin intravena pada pasien sakit kritis, penulis tertarik untuk membuktikan pengaruh pemberian heparin intravena

sebagai profilaksis trombosis vena dalam (TVD) terhadap jumlah trombosit pada pasien sakit kritis khususnya di *ICU* RSUP dr. Kariadi Semarang.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis trombosis vena dalam (TVD) terhadap jumlah trombosit pada pasien sakit kritis di *ICU* RSUP dr. Kariadi Semarang.

METODE

Rancangan penelitian ini merupakan penelitian observasional klinik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUP dr. Kariadi selama bulan Juni 2013 – Juli 2013. Sampel dipilih dengan cara mengumpulkan catatan medik dari pasien sakit kritis yang masuk *ICU* RSUP dr. Kariadi Semarang selama periode Januari 2012 sampai dengan Juni 2012 yang mendapatkan heparin intravena sebagai profilaksis DVT dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Penelitian ini didapatkan 15 pasien sebagai sampel penelitian, dengan kriteria inklusi pasien sakit kritis di *ICU* yang memiliki risiko TVD dengan usia 16-70 tahun, sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah catatan medis tidak lengkap. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian heparin intravena dosis profilaksis dengan variabel terikat jumlah trombosit. Analisis data dilakukan menggunakan *Wilcoxon Signed Rank test*.

HASIL

Hasil penelitian menggunakan catatan medis tentang pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis trombosis vena dalam terhadap jumlah trombosit pada 15 sampel pasien sakit kritis yang dirawat di *ICU* diperoleh data karakteristik subjek penelitian yang dapat dilihat pada tabel 1. Umur rerata pasien adalah $45,73 \pm 18,383$. Pada karakteristik jenis kelamin didapatkan sampel yang berjenis kelamin perempuan

sebanyak 11 orang (73,3%) dan 4 orang (26,7%) berjenis kelamin laki-laki. BMI rerata sampel adalah $24,053 \pm 3,137$.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Mean \pm SD	Frek. (%)	Uji Normalitas (p)
Umur	45,73 \pm 18,383		0,071
Jenis kelamin			
Perempuan		11 (73,3)	
Laki-laki		4 (26,7)	
BMI	24,053 \pm 3,137		0,153

Tabel 2. Uji Normalitas Saphiro Wilk Trombosit pre, post 1, dan post 2

Variabel	Mean \pm SD	Uji normalitas (nilai p)
Trombosit pre	212133.33 \pm 103025.38	0,760
Trombosit post 1	187533.33 \pm 92494.78	0,075
Trombosit post 2	181946.66 \pm 84383.39	0,042

Pada tabel 2 penelitian ini, karena jumlah sampel < 50 maka digunakan uji normalitas Saphiro Wilk. Dari hasil uji normalitas didapatkan untuk variabel trombosit pre mempunyai rata-rata 212133.33 \pm 103025.38 dengan nilai $p > 0,1$ atau data berdistribusi normal, sedangkan untuk variabel trombosit post 1 dengan mean 187533.33 \pm 92494.78 dan trombosit post 2 mempunyai mean 181946.66 \pm 84383.39 dengan nilai $p < 0,1$ atau data berdistribusi tidak normal, maka untuk uji beda berpasangan dengan menggunakan uji Wilcoxon Sign Ranks Test.

Tabel 3. Uji beda berpasangan dengan *Wilcoxon Sign Rank Test* :

Variabel	Mean \pm SD	p
Trombosit pre – post 1	24600 \pm 46560,07	0,132
Trombosit pre - post 2	30186,7 \pm 53488,88	0,047
Trombosit post 1 – post 2	5586,67 \pm 16359, 04	0,191

* Bermakna bila $p < 0,1$

Dari tabel 3 didapatkan penurunan nilai trombosit pre dan post 1 pemberian heparin intravena sebagai profilaksis (24600,0 \pm 46560,07; $p=0,132$) yang tidak bermakna secara statistik. Penurunan trombosit pre dan post 2 pemberian heparin intravena sebagai profilaksis (30186,7 \pm 53488,88; $p=0,047$) bermakna secara statistik. Penurunan trombosit post 1 dan post 2 dengan mean 5586,67 \pm 16359, 04 dan nilai $p = 0,191$ bermakna secara statistik.

PEMBAHASAN

Trombus vena adalah deposit intravaskuler yang tersusun atas fibrin dan sel darah merah disertai berbagai komponen trombosit dan lekosit. TVD adalah suatu kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah ke jantung. Trombosis vena merupakan keadaan darurat yang harus secepat mungkin didiagnosis dan terapi. Diagnosis TVD secara klinis terkadang sulit, karena 75% pasien yang diduga TVD ternyata tidak menderita TVD.^{5,11}

Menurut Morgan MA. Terapi inisial menunjukkan bahwa 50% kasus TVD mulai terbentuk pada saat operasi dan 25% terjadi dalam kurun waktu 72 jam setelah operasi. Oleh karena itu, penting untuk memulai profilaksis sebelum dilakukan induksi anestesi pada pasien risiko menengah sampai risiko tinggi. Pemberian UFH dapat diberikan sebelum operasi pada pasien risiko tinggi. Adanya peningkatan risiko perdarahan selama operasi tidak banyak dibuktikan pada beberapa penelitian yang telah dilakukan.¹²

Pencegahan trombosis vena dapat dilakukan dengan cara pemberian antikoagulan, salah satunya dengan menggunakan heparin yang diberikan melalui jalur intravena.¹³

Trombositopenia dapat terjadi pada pasien yang mendapatkan heparin profilaktik maupun terapeutik. Sekitar 5% pasien yang mendapat heparin memperlihatkan sindrom trombositopenia yang diinduksi heparin (HIT), yang menyebabkan heparin menjadi penyebab tersering trombositopenia akibat obat.¹⁴

Pada penelitian ini menggunakan heparin sebagai profilaksis TVD, dengan menilai jumlah trombosit sebagai parameter koagulasinya. Pada pemberian heparin intravena didapatkan penurunan hitung jumlah trombosit terjadi baik pada hari kedua ($p=0,132$) yang tidak bermakna secara statistik dan pada hari ketiga ($p=0,047$) yang bermakna secara statistik. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wicaksono S yang menyatakan terjadi penurunan jumlah trombosit pada hari kedua ($p=0,06$) yang tidak bermakna secara statistik dan penurunan hitung jumlah trombosit pada hari ketiga ($p=0,046$) yang bermakna secara statistik.¹⁵

Secara statistik, hasil yang didapatkan sesuai dengan teori yang menyatakan tentang sindrom trombositopenia yang diinduksi heparin (*HIT*). Sekalipun hasil penelitian ini bermakna secara statistik tetapi hasil penurunan trombosit yang didapat tidak bermakna secara klinis. Hal ini dapat dikarenakan adanya kelemahan pada pemeriksaan trombosit, antara lain besarnya bias pada alat yang digunakan untuk pemeriksaan trombosit. Di Indonesia, rata-rata bias pada alat pemeriksaan trombosit adalah 10.000 sampai 80.000/mm³

Tetapi dalam penelitian ini masih terdapat kekurangan yang dikarenakan adanya keterbatasan waktu, sampel penelitian yang terbatas, dan tidak adanya randomisasi pada sampel penelitian.

Berdasarkan hasil penelitian, dapat ditarik kesimpulan bahwa hipotesis penelitian yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan jumlah trombosit pada pasien sakit kritis yang mendapatkan terapi profilaksis heparin intravena dapat diterima.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Hasil penelitian menyimpulkan bahwa pada pemberian heparin intravena terdapat penurunan bermakna jumlah trombosit pada pasien sakit kritis di *ICU* RSUP dr. Kariadi.

Saran

Diperlukan pada penelitian lebih lanjut mengenai pemberian heparin intravena sebagai profilaksis trombosis vena dalam (DVT) pada pasien sakit kritis waktu penelitian yang lebih lama, jumlah sampel yang lebih besar, dan dengan parameter koagulasi yang lain. Serta memberikan pengertian bahwa heparin intravena aman digunakan sebagai terapi standar pada upaya pencegahan trombosis vena dalam (DVT) dengan memonitoring jumlah trombosit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Johan Arifin, Sp.An, KAP, KIC yang telah memberikan saran-saran dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah. Tidak lupa kepada dr. Taufik Eko Nugroho, SpAn selaku ketua penguji dan dr. Danu Soesilowati, Sp.An, KIC selaku penguji. Serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik

DAFTAR PUSTAKA

1. Kelly S Lewis, Kane L Sandra, Bobek Beth Mary, Dasta F Joseph. Intensive Insulin Therapy for Critically Ill Patients. *The Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2004 [cited 2013 Jan 20]; 38(7): 1243-1251. Available from: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D211>
2. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-450.
3. Belch J J, Lowe GD, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1982;26:115-117.
4. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995;274:335-337.
5. Sukrisman Lugiarti. Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru. In: Sudoyo Aru W, et al (eds.) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 2nd ed. Jakarta Pusat: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007. p(792-794)
6. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost* 2002, 28(Suppl 2):3-13.
7. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: the eight american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008;133;381S-453S.
8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease* :american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133; 454S-545S
9. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants* :american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133;141S-159S

10. Peterson D, Harward S, Lawson J.H. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2009; 21;125.
11. Heit JA, Silverstein , Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999 (Mar8);159(5):445–53.
12. Morgan MA, Iyengar TD, Napiorkowski BE, Rubin SC, Mikuta JJ. The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer. *GynecolOncol* 2002 (Jan);84(1):67–71.
13. Andrews KL, Gamble GL, et al. Vascular Diseases. In: Delisa JA, editor. *Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice*, 4th Edition. Phyladelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 787-806.
14. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood* 2009; 114:759.
15. Wicaksono S. Pengaruh Pemberian Heparin Subkutan dan Heparin Intravena sebagai Profilaksis Trombosis vena Dalam (TVD) terhadap Nilai PTT/K dan Jumlah Trombosit pada Pasien *Critical Ill* di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2012